

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
29 avril 2004 (29.04.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/035130 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61N

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3 rue Michel Ange, F-75794 PARIS CEDEX 16 (FR).

(21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR2003/050090

(72) Inventeurs; et

(22) Date de dépôt international : 14 octobre 2003 (14.10.2003)

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : MARTINERIE, Jacques [FR/FR]; 153 Chemin de la Huinière, F-91120 PALAISEAU (FR). LE VAN QUYEN, Michel [FR/FR]; 3 rue Bartholdi, F-75015 PARIS (FR). LACHAUX, Jean-Philippe [FR/FR]; 14 rue Bobierre de Valière, F-92340 Bourg-la-Reine (FR). RENAULT, Bernard [FR/FR]; 170 bis rue du Faubourg St Antoine, F-75012 PARIS (FR).

(25) Langue de dépôt : français

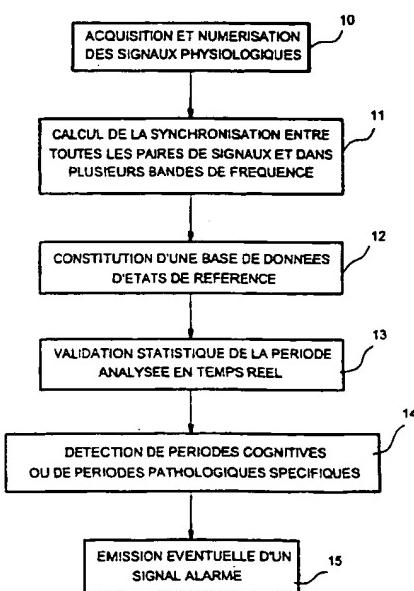
(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité : 02/13007 18 octobre 2002 (18.10.2002) FR

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: ANALYSIS METHOD AND REAL TIME MEDICAL OR COGNITIVE MONITORING DEVICE BASED ON THE ANALYSIS OF A SUBJECT'S CEREBRAL ELECTROMAGNETIC ACTIVITY, USE OF SAID METHOD FOR CHARACTERIZING AND DIFFERENTIATING PHYSIOLOGICAL OR PATHOLOGICAL STATES

(54) Titre : PROCÉDÉ D'ANALYSE ET DISPOSITIF DE SUIVI MEDICAL OU COGNITIF EN TEMPS RÉEL A PARTIR DE L'ANALYSE DE L'ACTIVITÉ ELECTROMAGNETIQUE CÉRÉBRALE D'UN INDIVIDU, APPLICATION DE CE PROCÉDÉ POUR CARACTERISER ET DIFFÉRENCIER DES ÉTATS PHYSIOLOGIQUES OU PATHOLOGIQUES



- 10...ACQUISITION AND DIGITIZING PHYSIOLOGICAL SIGNALS
- 11...CALCULATING SYNCHRONIZATION BETWEEN ALL THE PAIRS OF SIGNALS AND IN SEVERAL FREQUENCY BANDS
- 12...CONSTITUTING A DATABASE OF REFERENCE STATES
- 13...STATISTIC VALIDATION OF THE ANALYZED PERIOD IN REAL TIME
- 14...DETECTING COGNITIVE PERIODS OR SPECIFIC PATHOLOGICAL PERIODS
- 15...OPTIONALLY TRANSMITTING A WARNING SIGNAL

(57) Abstract: The invention concerns a method for analyzing a subject's electroencephalograph synchronization levels using an assembly of sensors based on the latter's cerebral electromagnetic analysis, comprising the following steps: constituting a database (12) including: digitizing the electrophysiological signals derived from said sensors; calculating (11) the degree of synchronization existing between all the pairs of sensors recorded in a configuration protocol, in frequency bands ranging between 0 and 2000 Hz, to constitute said database (12) of classes each characterizing one reference state; statistical validation (13) of a period analyzed in real time, for assigning said period to a class of the database; detecting (14) a specific period showing a given degree of synchronization. The invention also concerns a device for implementing said method.

(57) Abrégé : L'invention concerne un procédé d'analyse des synchronisations de l'électroencéphalographie d'un individu en utilisant un ensemble de capteurs à partir de l'analyse électromagnétique cérébrale de celui-ci, qui comprend les étapes suivantes une étape de constitution d'une base de données (12) comprenant numérisation de signaux électrophysiologiques issus de ces capteurs, une phase (11) de calcul du degré de synchronisation existant .

[Suite sur la page suivante]

WO 2004/035130 A2

BEST AVAILABLE COPY



(74) Mandataire : LEHU, Jean; c/o Brevatome, 3 rue du Docteur Lancereaux, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*regional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet

eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

PROCEDE ET DISPOSITIF DE SUIVI MEDICAL OU COGNITIF EN
TEMPS REEL A PARTIR DE L'ANALYSE DE L'ACTIVITE
ELECTROMAGNETIQUE CEREBRALE D'UN INDIVIDU,
APPLICATION DE CE PROCEDE POUR CARACTERISER ET
5 DIFFERENCIER DES ETATS PHYSIOLOGIQUES OU PATHOLOGIQUES

DESCRIPTION

Domaine technique

10

La présente invention concerne un procédé et un dispositif de suivi médical ou cognitif en temps réel à partir de l'analyse de l'activité électromagnétique cérébrale d'un individu, avec des applications de ce procédé pour la différenciation et la caractérisation d'états physiologiques et pathologiques, notamment pour le traitement en temps réel de l'anticipation des crises d'épilepsie.

20

Etat de la technique antérieure

Rôle des interactions cérébrales chez
l'homme : la cartographie dynamique

25

Tout acte cérébral émerge d'une coopération entre plusieurs réseaux neuronaux spatialement distribués. A l'heure actuelle, et malgré leurs progrès récents, les principales techniques d'imagerie cérébrale (EEG (électroencéphalographie), MEG (magnétoencéphalographie), IRMF (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle) et TEP (tomographie par

émission de positions)) ne fournissent qu'une cartographie des activations cérébrales, sans rendre directement compte des interactions entre ces activations. La caractérisation de ces réseaux fonctionnels nécessite à la fois :

- l'identification des régions cérébrales impliquées ;
- la compréhension des mécanismes d'interaction entre ceux-ci ; et
- 10 - la quantification précise de ces interactions.

L'observation du fonctionnement de ces réseaux n'est pas possible à partir de la seule cartographie des activités cérébrales. En effet, comment savoir, parmi toutes les zones actives simultanément, celles qui participent à un même réseau ? La simple observation que deux zones sont actives en même temps ne suffit pas pour conclure qu'elles sont engagées dans le même processus pathologique ou cognitif. Pour élucider ces mécanismes d'échange, il est nécessaire d'avoir des hypothèses explicites sur la nature de ces liens et de disposer de moyens techniques pour les observer.

Toutes les approches de l'art connu s'appuient sur l'idée que l'existence d'un couplage entre deux zones doit se traduire par une corrélation entre leurs activités. Or, l'activité d'un groupe de neurones, par exemple une colonne corticale, peut se caractériser par deux types de mesure :

- 25 - un codage temporel avec le taux de décharges neuronales par seconde ; ou

- un codage par la synchronisation des activités oscillatoires des zones cérébrales impliquées dans un même réseau.

L'invention a pour objet de proposer un 5 procédé de cartographie dynamique du cerveau à partir d'une telle mesure de synchronie de phase, en partant de l'hypothèse selon laquelle les liens dynamiques entre les groupes neuronaux se manifestent par la synchronisation d'activité oscillatoire dans certaines 10 bandes de fréquence entre 0 et 2000 Hz.

Exemple d'application à la pathologie :
anticipation des crises d'épilepsie

15 Dans la suite de la description, le procédé de l'invention est appliqué, à titre d'exemple, et pour la clarté de l'exposé, au suivi médical d'un patient pour l'anticipation en temps réel de crises 20 d'épilepsie. Il est, bien entendu, possible d'appliquer le procédé de l'invention dans d'autres domaines et de caractériser, puis reconnaître des états physiologiques ou pathologiques en changeant la base de données.

L'épilepsie, une des affections neurologiques les plus fréquentes de l'enfant et de l'adulte (1 % de 25 la population), est la conséquence d'un désordre neuronal qui s'exprime par des décharges paroxystiques, récurrentes, du cortex cérébral. La traduction clinique en est la survenue soudaine des symptômes d'une crise. Cette émergence soudaine est difficile à interpréter 30 comme une réponse à un facteur externe déclenchant, qui est absent dans la plupart des situations, excepté les

rares épilepsies réflexes. La transition entre l'état dit « intercritique » et l'état critique (la crise) est une des phénoménologies primordiales de l'épilepsie, et cette intermittence apparaît comme le produit 5 imprévisible d'une auto-organisation interne au cerveau.

Aucune méthode traditionnelle (analyse linéaire) n'avait permis jusqu'à présent une anticipation significative de cet état de crise.

10 Deux publications récentes, référencées [1] et [2] en fin de description, décrivent une procédure qui permet, dans certaines conditions, d'anticiper les crises de plusieurs minutes à l'aide de nouvelles stratégies issues de la théorie des systèmes 15 dynamiques. Les méthodes de la dynamique non linéaire dérivent des mathématiques connues sous le nom générique de « Théorie du Chaos ». Elles permettent de révéler comment, derrière un signal électroencéphalographique en apparence aléatoire, 20 peuvent se cacher des lois ou des déterminismes précis. La possibilité d'anticiper la survenue de crises ouvre des perspectives très vastes.

L'anticipation des crises s'adresse aux nombreux patients présentant une épilepsie 25 pharmacorésistante, ce qui représente environ 25 % des patients épileptiques. La survenue intermittente et inattendue des crises est un facteur reconnu de mortalité (par accidents de voiture, ou mort subite) et de morbidité (notamment traumatismes crâniens et 30 faciaux). De plus, le caractère imprévisible des crises est considéré par les patients comme un des plus

importants facteurs de mauvaise qualité de vie. Les limitations liées au risque de crises sont d'ordre social (isolement lié à la peur de faire une crise en public), professionnel (métiers à risques interdits aux 5 épileptiques) et personnel (conduite automobile interdite). La possibilité d'anticiper la survenue des crises serait un moyen d'aider les épileptiques à vivre mieux avec leurs crises. En plus de cette possibilité d'alerter le patient de l'imminence d'une crise, les 10 stratégies d'anticipation devraient également aider à la réalisation d'examens complémentaires dans le cadre d'un bilan pré-chirurgical de leur épilepsie. D'autre part, de telles stratégies devraient ouvrir la voie à des interventions thérapeutiques avant même que la 15 crise n'ait le temps d'émerger.

Le document référencé [1], cité ci-dessus, repose sur la quantification de la différence de similarité entre une dynamique de référence « normale » et la dynamique émergente épileptique. Cet indice de similarité est calculé indépendamment pour chacune des 20 voies enregistrées. Les composantes spatiales et temporelles de la dynamique cérébrale peuvent être obtenues en alignant les évolutions de la déviation statistique des indices de chacune des voies. Néanmoins, cette méthode ne prend qu'indirectement en 25 compte l'aspect spatial des modifications de la dynamique de l'électroencéphalographie (intracrânien et de surface) qui nous permettent de prédire l'imminence d'une crise. De fortes évidences suggèrent toutefois 30 que cette période reflète la transition d'un état désordonné vers un état plus ordonné (ou moins

complexe) qui sont fortement susceptible de correspondre à des changements de synchronisation de plusieurs ensembles neuronaux distribués dans différentes structures cérébrales. Pour augmenter 5 l'efficacité de l'anticipation, l'idéal serait d'avoir des informations supplémentaires concernant les comportements spatio-temporels de la dynamique épileptogène, telles que des subtiles variations de l'activité ou les interdépendances entre régions 10 cérébrales distantes. De nombreuses observations suggèrent en effet que la détermination d'une zone de dysfonctionnements épileptiques unique de l'origine d'une crise est souvent très délicate. En particulier, de récents travaux ont largement argumenté l'importance 15 de concevoir les épilepsies partielles comme une manifestation d'une structure en réseau. En effet, il est vraisemblable que la propagation de la décharge facilite un certain nombre de connexions entre de multiples ensembles neuronaux, modifiant ainsi d'une 20 façon plus performante des connexions neuronales locales et à distance. Ainsi, l'organisation des dysfonctionnements épileptiques ne peut plus être envisagée de manière statique ou comme un dysfonctionnement local (foyer épileptique circonscrit) 25 mais répondre à un modèle dynamique spatio-temporel complexe, impliquant spatialement des réseaux neuronaux reliés par des connexions anormalement facilitées et mettant en jeu au cours du temps certains comportements synchronisés.

30 Pour étudier l'organisation spatiale du réseau épileptogène et caractériser les interactions

entre le réseau épileptogène et le reste du cerveau, les techniques linéaires (cross-corrélations dans le domaine temporel ou de cohérences dans le domaine fréquentiel) ont souvent été employées dans le passé.

5 Ces méthodes sont souvent, dans le cas de l'analyse entre signaux macroscopiques, limitées par leurs hypothèses concernant la stationnarité des signaux ainsi que la nature linéaire des interactions. Ceci est d'autant plus problématique, qu'en période épileptique,

10 on voit se renforcer nettement les comportements non linéaires.

L'invention a pour objet de dépasser ces limitations.

15 Exposé de l'invention

L'invention concerne un procédé d'analyse des synchronisations de l'électroencéphalographie d'un individu en utilisant un ensemble de capteurs à partir

20 de l'analyse électromagnétique cérébrale de celui-ci, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- une étape de constitution d'une base de données comprenant :

- une phase d'acquisition et de numérisation
- 25 de signaux électrophysiologiques issus de ces capteurs,
- une phase de calcul du degré de synchronisation existant entre toutes les paires de capteurs enregistrés dans un protocole de montage, dans des bandes de fréquences comprises entre 0 et 2000 Hz,
- 30 pour constituer cette base de données de classes caractérisant chacune un état de référence ;

- une étape de validation statistique d'une période analysée en temps réel, qui permet d'affecter cette période à une classe de la base de données,
- une étape de détection d'une période 5 spécifique présentant un degré de synchronisation déterminé.

Avantageusement, ledit procédé comprend une analyse associée à au moins l'un des types de signaux électrophysiologiques suivants : électrocardiogrammes, 10 électroocculogrammes, électrodermogrammes, signaux de respiration.

Avantageusement, lors de l'étape de validation statistique, on utilise une méthode PLS, qui estime la différence de phase entre les oscillations 15 des signaux de deux électrodes. Le niveau statistique de la synchronisation PLS entre deux signaux est évalué à l'aide de la variance circulaire de la différence de phase entre les signaux ou à l'aide de l'entropie normalisée de Shannon de la différence de phase entre 20 les signaux.

Le procédé de l'invention peut être utilisé pour caractériser et différencier des états physiologiques ou pathologiques, par exemple pour l'anticipation de crises d'épilepsie.

25 Le procédé de l'invention peut s'appliquer à d'autres domaines d'application, tels que :

- au sommeil : différenciation entre les différents stades de sommeil ;
- à l'anesthésie : caractérisation des stades 30 d'endormissement sous anesthésie avec un contrôle automatique de la régulation de la substance injectée ;

- à la dépression : avec le suivi électrophysiologique d'un malade dépressif et la caractérisation de ses traits ou états et, en conséquence, l'ajustement de son traitement ;

5 - à la schizophrénie : avec le suivi électrophysiologique d'un malade et la quantification de ses traits ou états à des fins d'aide au diagnostic et à la thérapeutique.

10 - à l'aide du diagnostic pour les maladies neurologiques telles que : Parkinson, Alzheimer.

15 - à la caractérisation d'états cognitifs (niveaux de vigilance et d'attention, de perception et de reconnaissance consciente et non consciente de stimulations visuelles, auditives, somesthésiques et également émotionnelles (peur, joie, etc.).

L'invention concerne également un dispositif de suivi médical ou cognitif en temps réel à partir de l'analyse électromagnétique cérébrale d'un individu, caractérisé en ce qu'il comprend :

20 - des moyens d'acquisition et de numérisation de signaux électrophysiologiques issus de capteurs ;

25 - des moyens de calcul de synchronisation existant entre toutes les paires de capteurs enregistrés dans un procédé de montage, dans des bandes de fréquences comprises entre 0 et 2000 Hz, pour constituer une base de données de classes caractérisant chacune un état de référence ;

30 - des moyens de validation statistique d'une période analysée en temps réel qui permet d'affecter cette période à une classe de la base de données ;

- des moyens de détection d'une période cognitive ou d'une période pathologiques spécifique ;
- des moyens d'émission éventuelle d'un signal alerte.

5 Avantageusement le dispositif de l'invention est un dispositif autonome, léger et transportable par le patient. Pour permettre aux sujets une autonomie complète, le dispositif de l'invention peut être miniaturisé pour pouvoir être implanté en sous-cutané,
10 comme un stimulateur.

Brève description des dessins

- La figure 1 illustre les différentes étapes 15 du procédé de l'invention, à partir de l'analyse d'électroencéphalogrammes (EEGs).
- La figure 2 illustre plus précisément les étapes du procédé de l'invention.
- La figure 3 illustre le dispositif de 20 l'invention.
- La figure 4 représente des chronogrammes explicatifs du traitement des électroencéphalogrammes avec le procédé de l'invention.
- La figure 5 illustre un exemple de mise en 25 œuvre du procédé de traitement en temps réel de l'épilepsie selon l'invention.

Exposé détaillé de modes de réalisation
particuliers

L'activité neuroélectrique dans une bande de
5 fréquence restreinte se caractérise par son énergie et
sa phase, si bien que la mise en évidence d'une
relation entre deux groupes neuronaux dans une certaine
bande de fréquence passe par la démonstration d'une
corrélation significative entre les variations de leurs
10 énergies ou de leurs phases. La méthode la plus
couramment employée utilise simultanément l'énergie et
la phase. Elle consiste à calculer la cohérence entre
les signaux selon l'indice de « Magnitude Squared
Coherence » (MSC).

15 Cet indice MSC est une mesure globale dans
laquelle il est difficile de séparer l'influence de la
phase de celle de l'énergie. Or, une corrélation entre
les variations des phases des deux signaux peut
s'avérer suffisante pour démontrer un couplage entre
20 deux groupes neuronaux (document référencé [3]).

Le procédé de l'invention permet une mesure
de synchronie, en utilisant uniquement la phase : la
méthode des « Phase Locking Statistics » (PLS). Pour
une latence donnée, cette méthode estime la différence
25 de phase entre les oscillations des signaux de deux
électrodes. Si cette différence de phase reste
relativement constante au cours de la période analysée,
on obtient alors un indice PLS élevé, signe d'une
synchronie significative entre les deux électrodes.

30 Cette méthode PLS est suffisamment précise
pour détecter des périodes de synchronie et se révèle

donc adaptée pour décrire une succession de synchronies transitoires comme celles supposées intervenir dans le traitement cognitif ou bien pour caractériser des synchronies plus soutenues comme celles supposées 5 caractériser des états pathologiques.

Cette méthode permet de mesurer le degré de synchronisation entre les activités des diverses régions cérébrales. La synchronie entre deux groupes neuronaux se définit dans une certaine bande de 10 fréquence comme une corrélation significative entre les variations temporelles de leur phase : il s'agit alors d'un accrochage de phase ou « phase-locking ». Néanmoins, compte tenu des effets de volume (l'activité 15 d'une seule population neuronale peut ainsi être captée par deux électrodes relativement éloignées) et du bruit de fond neuronal, la détection d'une synchronie entre deux régions doit suivre une démarche statistique. La validité statistique des mesures est alors testée par la construction de données de remplacement bivariées.

20 L'invention peut ainsi utiliser une méthode d'estimation statistique basée sur l'emploi de données de remplacement (« surrogate data »), qui permet à la méthode PLS de s'appliquer, contrairement à la méthode MSC, à des signaux neuroélectriques non-stationnaires, 25 comme c'est le cas de la plupart des signaux biologiques.

Le procédé de l'invention est donc un procédé de suivi médical ou cognitif en temps réel à partir de l'analyse de l'activité électromagnétique cérébrale 30 d'un individu, associée à l'analyse éventuelle d'autres signaux électrophysiologiques (électrocardiogrammes,

électroocculogrammes, électrodermogrammes, signaux de la respiration), pour notamment détecter des périodes cognitives, ou des périodes pathologiques, spécifiques, par exemple une crise d'épilepsie en préparation, et 5 fournir dans tous les cas un signal d'alerte nécessaire pour permettre une prévention ou une intervention thérapeutique.

Comme illustré sur la figure 1, le procédé de l'invention comprend les étapes suivantes :

- 10 - une étape 10 d'acquisition et de numérisation des signaux électrophysiologiques : en général, un casque de 27 électrodes à 128 électrodes selon la problématique à résoudre, posé sur le scalp d'un individu, permet l'enregistrement de l'activité 15 cérébrale de celui-ci avec une assez bonne résolution spatiale. Quelques signaux supplémentaires peuvent être acquis simultanément (signaux du mouvement des yeux, de l'activité cardiaque, etc.) ;
- 20 - une étape 11 de calcul de synchronisation entre toutes les paires des signaux et dans plusieurs bandes de fréquence pour constituer une base de données (étape 12) d'états de référence dépendant de la problématique mise en place (pathologiques, sommeil, veille, vigilance, etc.) ;
- 25 - une étape 13 de validation statistique de la période analysée en temps réel, qui permet de classer cette période à partir de la base de données. Cette validation repose sur une méthode de discrimination non paramétrique multidimensionnelle ;
- 30 - une étape 14 de détection de périodes cognitives ou de périodes pathologiques spécifiques ;

- une étape 15 éventuelle d'émission d'un signal alerte.

Plus précisément, comme illustré sur la figure 2, à partir d'une base de données de k classes,
5 on peut avoir successivement :

- calcul de la partition de l'espace des variables par probabilités Bayésiennes S_{ref}^k ;
- classement d'une fenêtre temporelle x, par exemple de 10 secondes, dans la base des k classes ;
- 10 - détection éventuelle d'une classe avec alerte.

Comme illustré sur la figure 3, le dispositif autonome de suivi médical ou cognitif en temps réel à partir de l'analyse électromagnétique cérébrale d'un individu comprend des circuits d'acquisition (amplificateur 20, convertisseur analogique-numérique 21, tampon 22) des signaux de l'activité électrique du cerveau, un processeur 23 permettant l'acquisition et le traitement de ces signaux et un circuit d'alerte 24 pour le malade ou pour son environnement, par exemple un voyant.

Résultats attendus en épilepsie et implication clinique

25

On a observé que certains couples d'électrodes dans la périphérie de la zone épileptogène présentent systématiquement, avant une crise, une modification significative de leur degré de synchronie,
30 notamment par exemple dans la bande des fréquences

à alpha (8-12 Hz), bêta (15-30 Hz) et gamma (30-70 Hz). De manière intéressante, ces synchronisations ont récemment reçu une grande attention pour leur possible rôle dans les phénomènes d'intégration de large échelle pendant la cognition. Ces résultats suggèrent ainsi que les populations neuronales sous-jacentes à la zone épileptogène modifient, avant la crise, leurs relations avec une dynamique de plus grande échelle. Ces changements dans les synchronisations peuvent conduire à une « isolation dynamique » du foyer et pourraient fournir, de manière récurrente une population neuronale facilement recrutable par les processus épileptiques.

Les nouvelles techniques d'analyses des synchronisations de l'électroencéphalographie, utilisées dans le procédé de l'invention, permettent de quantifier très précisément l'activité cérébrale précritique. Cette possibilité d'anticiper la survenue de crises ouvre des perspectives médicales très vastes :

- 20 - en recherche fondamentale, par la caractérisation des modifications neurobiologiques qui surviennent pendant cette phase précritique ;
- en clinique, par la possibilité de prévenir le patient, et d'essayer de faire avorter la crise en 25 préparation par une intervention thérapeutique.

Tout particulièrement, la neurostimulation électrique est apparue récemment comme une solution thérapeutique prometteuse pour d'autres pathologies, notamment dans la maladie de Parkinson. Suivant cette 30 optique, à la destruction mécanique d'une région cérébrale prédéfinie, s'est substitué le principe d'un

traitement conservateur par stimulations électriques pour renforcer ou inhiber une activité neuronale. La possibilité d'une anticipation des crises que permet le procédé de l'invention est à cet égard décisive, 5 puisqu'elle donne une réponse à la question du « quand stimuler ? ». En effet, ces stimulations peuvent être appliquées lorsqu'un état préictal est détecté et visent à déstabiliser les processus épileptogènes avant que ceux-ci ne deviennent irréversibles au moment de la 10 crise. C'est l'approche que l'on désire avoir sur un plus long terme chez les patients investigués par électrodes intracérébrales.

D'autre part, la technique d'analyse des synchronisations de l'électroencéphalographie peut 15 permettre les développements d'interventions « cognitives ». En effet, certains patients décrivent la faculté qu'ils ont d'interrompre leur crise débutante par des activités cognitives spécifiques ou par des activités motrices. Ces phénomènes reposent 20 vraisemblablement sur une déstabilisation du processus épileptique par l'apparition de nouvelles activités électriques au sein du cortex cérébral. La modulation d'une activité épileptique par des synchronisations cognitives a été également démontrée par les 25 inventeurs.

D'autres interventions peuvent également être appliquées, par exemple l'intervention pharmacologique, consistant en l'administration d'un médicament antiépileptique d'action rapide (comme les 30 benzodiazépines).

Ces possibilités d'alerte et d'interventions, offertes par l'anticipation des crises, impliquent nécessairement l'anticipation en « temps réel », c'est-à-dire que les résultats des calculs 5 mathématiques soient comme dans le procédé de l'invention obtenus instantanément, et non de façon différée.

La capacité d'anticipation des crises permet également d'améliorer la réalisation d'examens 10 effectués lors du bilan préchirurgical des épilepsies partielles pharmacorésistantes. Notamment, la réalisation de la scintigraphie cérébrale précritique (SPECT-ictal) est facilitée par la mise en alerte de l'équipe : l'injection du traceur radioactif au tout 15 début de la crise, voire juste avant, localise mieux le foyer épileptogène. Les temps d'hospitalisation peuvent être alors considérablement réduits et le temps d'occupation des systèmes d'imagerie optimisé. La possibilité d'anticiper la survenue des crises 20 d'épilepsie, grâce à l'électroencéphalographie de profondeur et de surface ouvre des perspectives très vastes en application sociale et clinique.

Procédure mathématique utilisée pour le
25 calcul de synchronie de phase entre deux signaux

La phase instantanée d'un signal peut être calculée soit à l'aide d'un signal analytique, concept introduit par Gabor en 1946 et récemment appliqué sur 30 des données expérimentales, soit par convolution avec

une ondelette complexe spécifique (Lachaux et al, Human Brain Mapping, 1999).

Pour un signal arbitraire $s(t)$, le signal analytique ζ est une fonction complexe dépendant du temps et définie comme suit :

$$\zeta(t) = s(t) + j\tilde{s}(t) = A(t)e^{j\phi(t)} \quad (1)$$

où la fonction $\tilde{s}(t)$ est la transformée de Hilbert de $s(t)$:

$$\tilde{s}(t) = \frac{1}{\pi} P.V. \int_{-\infty}^{\infty} \frac{s(\tau)}{t - \tau} d\tau \quad (2)$$

P. V. indique que l'intégrale est calculée au sens de la valeur principale de Cauchy. L'amplitude instantanée $A(t)$ et la phase instantanée $\phi(t)$ du signal $s(t)$ sont uniquement définies par l'équation (1). Comme on peut le voir dans l'équation (2), $\tilde{s}(t)$ est considéré comme le produit de convolution de $s(t)$ et de $1/\pi$. Cela signifie que la transformée de Hilbert est équivalente à un filtre dont la réponse en amplitude est unitaire et la réponse en phase décalée de $\pi/2$ pour toutes les fréquences. Si cette transformée peut s'appliquer en théorie à des signaux à large bande de fréquence, la notion de phase dans ce cas n'est pas très claire. En pratique seulement des signaux à bande étroite obtenus par filtrage sont utilisés. En conséquence, un filtrage est toujours effectué dans une bande de fréquence spécifique. Plusieurs bandes de fréquence peuvent être

retenues. La même bande de fréquence est utilisée pour deux signaux en cas d'une synchronie 1:1. Des bandes de fréquence différentes sont employées pour l'étude des synchronies n:m. Le niveau statistique de la 5 synchronisation PLS entre deux signaux est évalué à l'aide d'un des deux indices suivants :

- la variance circulaire de la différence de phase ($\Delta\phi$) entre les signaux ; ou
- l'entropie normalisée de Shannon de cette 10 différence de phase ($\Delta\phi$).

La variance circulaire est telle que :

$$VC = \left| \sum_{k=1}^M e^{i(\Delta\phi_k)} \right|^2$$

15 L'entropie normalisée de Shannon est telle que :

$$\gamma = (H_{\max} - H) / H_{\max}$$

20 avec l'entropie H définie par :

$$H = - \sum_{k=1}^N p_k \ln p_k$$

où N est le nombre de classe, $H_{\max} = \ln(N)$ 25 l'entropie maximale, et p_k la fréquence relative de la différence de phase dans la k^{ième} classe. Le nombre optimal de classe est $N = \exp[0,626 + 0,4 \ln(M-1)]$ où M est le nombre d'éléments (différence de phase) à classer. Avec cette normalisation, les valeurs de γ sont

comprises, pour 95 % des « surrogates » (valeurs de remplacement), entre 0 (distribution uniforme et pas de synchronisation) et 1 (parfaite synchronisation). Ce calcul est fait pour toutes les paires de capteurs 5 enregistrés dans le protocole de montage. Pour 27 électrodes d'un montage standard, le nombre de paires distinctes est de $26 \times 25 / 2 = 325$ et pour 128 électrodes, il s'élève à 8001.

Ainsi, comme illustré sur la figure 4, on a 10 successivement :

- filtrage passe-bande de deux signaux obtenus aux deux électrodes 30 et 31 ($f \pm 1$ Hz) ;
- transformée de Hilbert de ces signaux ;
- évaluation du niveau statistique de la 15 synchronisation PLS à l'aide de deux indices :
 - . entropie de $\Delta\phi$ (différence de phase entre ϕ_1 et ϕ_2) ;
 - . variance circulaire de $\Delta\phi$.

La deuxième étape consiste en la mise en 20 place de la base de données des états calibrés du sujet en fonction de l'objectif à atteindre.

La troisième étape est une étape de discrimination à but décisionnel. Etant donné une période d'enregistrement de 10 secondes en 25 pathologie, mais parfois beaucoup plus courte pour la discrimination d'états cognitifs, dont on connaît la quantification par la méthode de synchronisation, on essaye de l'affecter à une classe, caractérisant un état cérébral parmi plusieurs. C'est un problème de 30 classement, qui suppose que l'on a défini à priori un ensemble de classes. La principale difficulté est la

dimension de l'espace des variables. En effet, quantifier la synchronisation entre tous les couples de capteurs et dans 6 bandes de fréquence correspond à un espace de variable de dimension $p=1950$ (325×6) pour un 5 montage à 27 électrodes. La probabilité a posteriori d'appartenance de la fenêtre temporelle x analysée aux k différents groupes d'états cérébraux a pour expression (théorème de Bayes) :

$$10 \quad P(G_r / x) = P(G_r) \cdot P(x / G_r) / \sum_{j=1}^k P(G_j) \cdot P(x / G_j) \quad \text{avec } r = 1, \dots, k$$

$P(G_r)$ est la probabilité a priori d'appartenance à une classe et est estimée en pratique par la fréquence des éléments de G_r dans l'échantillon 15 total. Les différentes $P(x/G_r)$ sont estimées par les densités de probabilité. Pour chaque nouvelle période x analysée et à classer dans l'un des k groupes, on recherche les q plus proches voisins de chacun des k groupes en définissant ainsi le rayon moyen r_k de 20 l'hypersphère $HS(r_k, x)$ contenant la moyenne des q voisins de x et le volume A_k de l'hypersphère correspondante dans l'espace R^p . Ainsi la densité de probabilité $P(x/G_r)$ peut être estimée par :

$$25 \quad \hat{P}(x / G_r) = \frac{q}{n_r A_r}$$

et x est affecté au groupe
 $j \in [1, k]$ si: $P(G_j/x) = \max\{P(G_r/x) ; r=1, 2, \dots, k\}$.

Exemple de mise en œuvre de l'invention

Le dispositif de l'invention a été appliqué aux enregistrements électriques cérébraux intracrâniens 5 de patients relevant d'un traitement chirurgical de leur épilepsie temporelle et on a pu ainsi montrer, qu'il est possible d'anticiper les crises de plusieurs minutes et qu'il existe un phénomène déterministe de « route vers la crise », comme illustré sur la figure 10 4. Le dispositif de l'invention permet une anticipation de la crise dans la bande de fréquence 10-20 Hz de près de 20 minutes avant la crise et est caractérisé par une diminution de synchronisation. Le spectre de puissance, procédure classique en traitement du signal, ne montre 15 pas de claires modifications.

Le procédé de l'invention est spécialement adapté aux situations cliniques et permet en raison d'une faible sensibilité aux artefacts d'enregistrement, d'étendre les résultats à 20 l'électroencéphalographie de surface.

REFERENCES

- [1] LE VAN QUYEN M., MARTINERIE J., NAVARRO V., BOON P., D'HAVE M., ADAM C., RENAULT B., VARELA F. ET BAULAC M., « Anticipation of epileptic seizures from standard surface EEG recordings » (2001, The Lancet, 357, pages 183-188).
- [2] MARTINERIE J., ADAM C., LE VAN QUYEN M., BAULAC M., CLEMENCEAU S., RENAULT B., VARELA F., « Can epileptic seizure be anticipated by nonlinear analysis ? » (Nature Medicine 1998, vol. 4, 10, pages 1173-1176).
- [3] VARELA F., LACHAUX J. P., RODRIGUEZ E. et MARTINERIE J., « The Brainweb : Phase synchronization and Large-scale integration » (Nature Reviews Neuroscience 2001, 2, pages 229-239).

REVENDICATIONS

1. Procédé d'analyse des synchronisations de l'électroencéphalographie d'un individu en utilisant un ensemble de capteurs à partir de l'analyse électromagnétique cérébrale de celui-ci, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- une étape de constitution d'une base de données (12) comprenant :
 - une phase (10) d'acquisition et de numérisation de signaux électrophysiologiques issus de ces capteurs,
 - une phase (11) de calcul du degré de synchronisation existant entre toutes les paires de capteurs enregistrés dans un protocole de montage, dans des bandes de fréquences comprises entre 0 et 2000 Hz, pour constituer cette base de données (12) de classes caractérisant chacune un état de référence ;
 - une étape (13) de validation statistique d'une période analysée en temps réel, qui permet d'affecter cette période à une classe de la base de données,
 - une étape (14) de détection d'une période spécifique présentant un degré de synchronisation déterminé.

2. Procédé selon la revendication 1, qui comprend une analyse associée à au moins l'un des types de signaux électrophysiologiques suivants :
30 électrocardiogrammes, électroocculogrammes, électrodermogrammes, signaux de respiration.

3. Procédé selon la revendication 1, qui, lors de l'étape de validation statistique, utilise une méthode PLS qui estime la différence de phase entre les 5 oscillations des signaux de deux électrodes.

4. Procédé selon la revendication 3, dans lequel le niveau statistique de la synchronisation PLS entre deux signaux est évalué à l'aide de la variance circulaire de la différence de phase entre les signaux. 10

5. Procédé selon la revendication 3, dans lequel le niveau statistique de la synchronisation PLS entre deux signaux est évalué à l'aide de l'entropie normalisée de Shannon de la différence de phase entre 15 les signaux.

6. Application du procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 à un suivi cognitif 20 en temps réel.

7. Application du procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour caractériser et différencier des états physiologiques ou 25 pathologiques.

8. Application du procédé selon la revendication 7, pour l'anticipation de crises d'épilepsie. 30

9. Application du procédé selon la revendication 7, pour l'aide au diagnostic du stade précoce des maladies de Parkinson et d'Alzheimer.

5 10. Application du procédé selon la revendication 7, pour l'aide au diagnostic de la schizophrénie et de la dépression.

11. Dispositif de suivi médical ou cognitif
10 en temps réel à partir de l'analyse électromagnétique cérébrale d'un individu, caractérisé en ce qu'il comprend :

- des moyens (10) d'acquisition et de numérisation de signaux électrophysiologiques issus de
15 capteurs ;

- des moyens (11) de calcul du degré de synchronisation existant entre toutes les paires de capteurs enregistrés dans un procédé de montage, dans des bandes de fréquences comprises entre 0 et 2000 Hz,
20 pour constituer une base de données (12) de classes caractérisant chacune un état de référence ;

- des moyens (13) de validation statistique d'une période analysée en temps réel qui permet d'affecter cette période à une classe de la base de
25 données ;

- des moyens (14) de détection d'une période cognitive ou d'une période pathologique spécifique ;

- des moyens (15) d'émission éventuelle d'un signal alerte.

12. Dispositif selon la revendication 11, qui comprend des moyens d'analyse associée à au moins l'un des types de signaux électrophysiologiques suivants : électrocardiogrammes, électroocculogrammes, 5 électrodermogrammes, signaux de respiration.

13. Dispositif selon la revendication 11, dans lequel les moyens de validation statistique utilisent une méthode PLS qui estime la différence de 10 phase entre les oscillations des signaux de deux électrodes.

14. Dispositif selon la revendication 13, dans lequel le niveau statistique de la synchronisation 15 PLS entre deux signaux est évalué à l'aide de la variance circulaire de la différence de phase entre les signaux.

15. Dispositif selon la revendication 13, 20 dans lequel le niveau statistique de la synchronisation PLS entre deux signaux est évalué à l'aide de l'entropie normalisée de Shannon de la différence de phase entre les signaux.

25 16. Dispositif selon la revendication 11, qui comprend :

- des circuits (20, 21, 22) d'acquisition des signaux de l'activité électrique du cerveau ;
- un processeur (23) permettant l'acquisition 30 et le traitement de ces signaux ;

- un circuit d'alerte pour l'individu ou son environnement.

17. Dispositif selon la revendication 11, qui
5 est un dispositif transportable par ledit individu.

18. Dispositif selon la revendication 11, qui
est miniaturisé pour pouvoir être implanté en sous-
cutané.

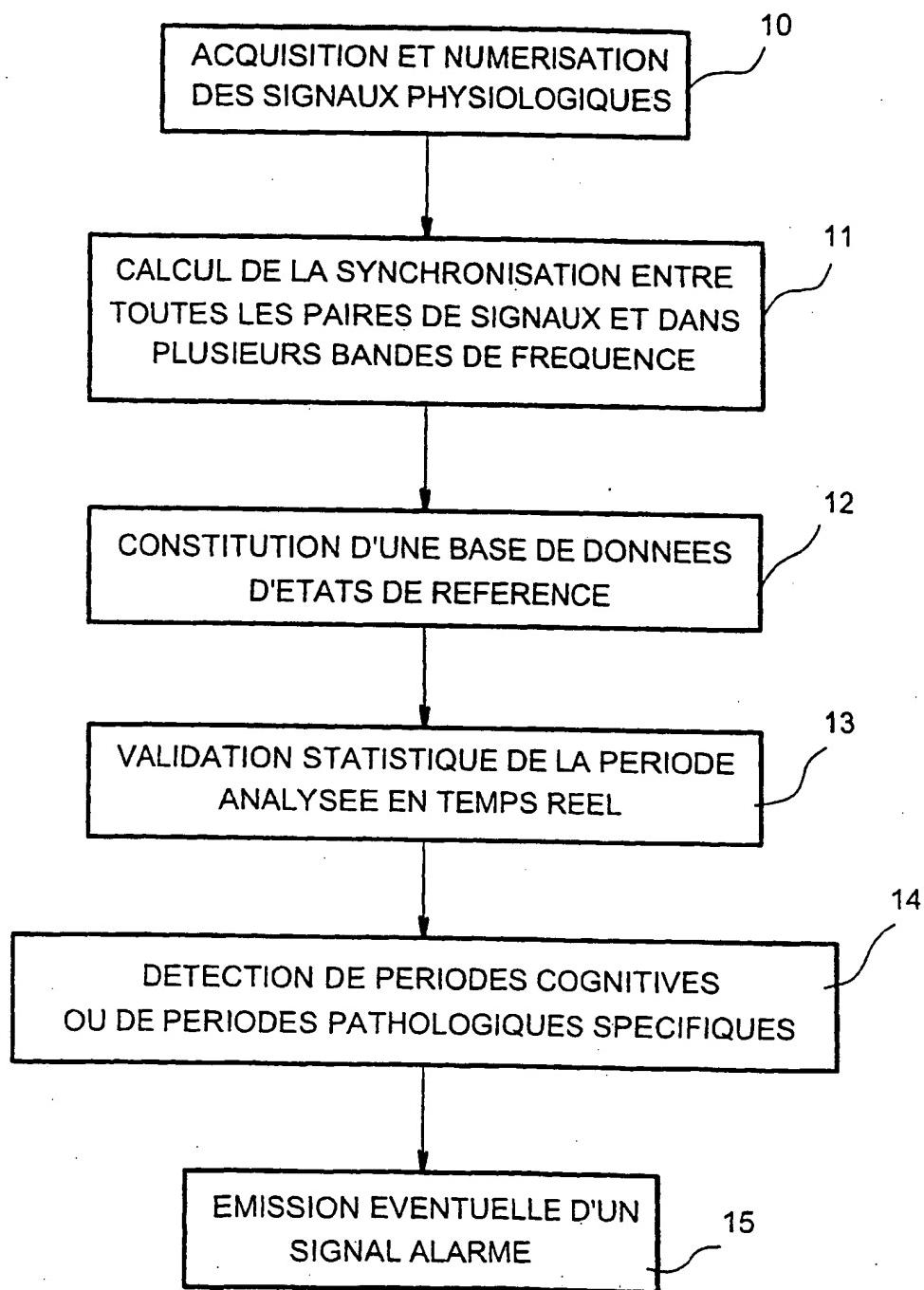


FIG. 1

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

2 / 5

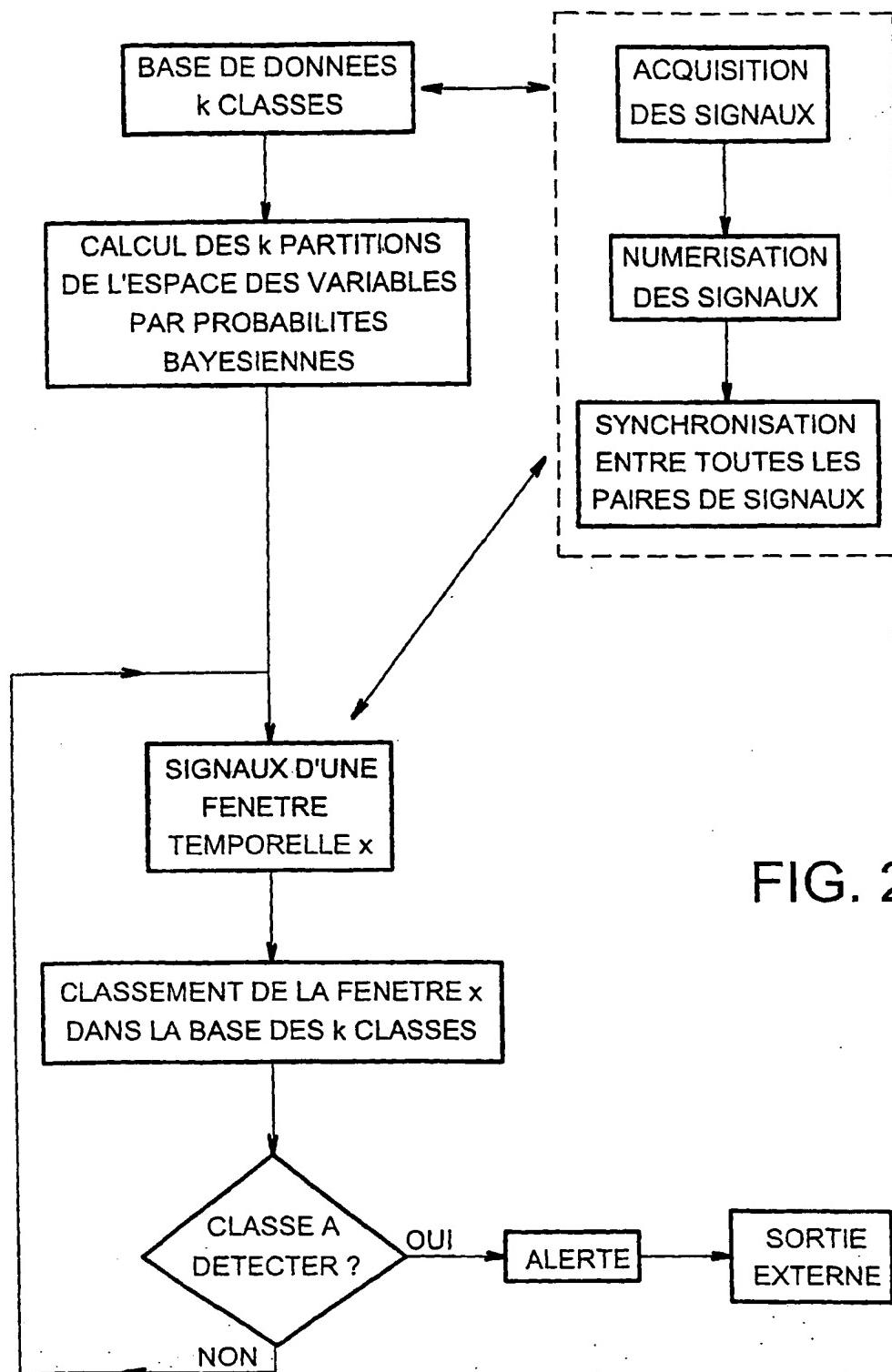


FIG. 2

3 / 5

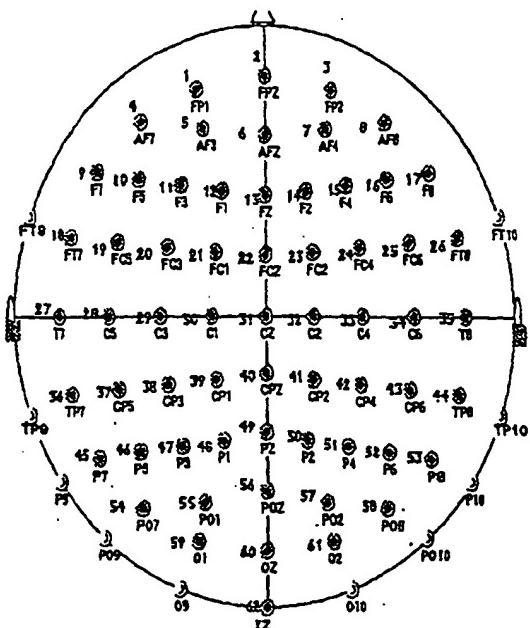
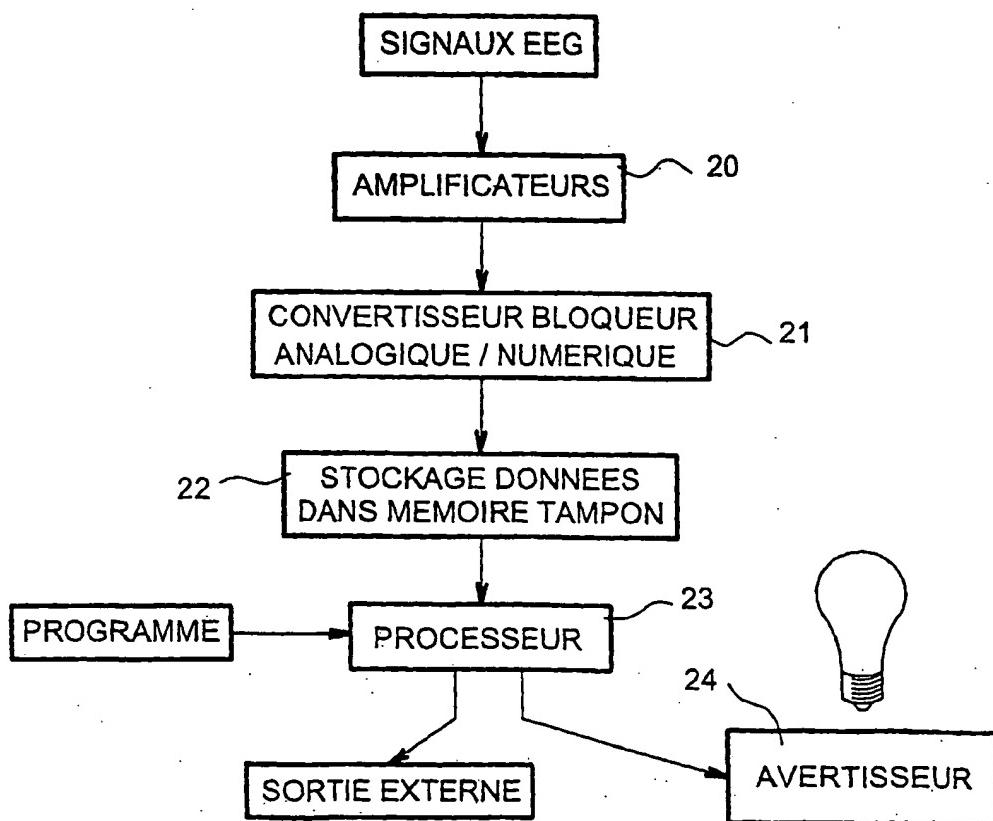
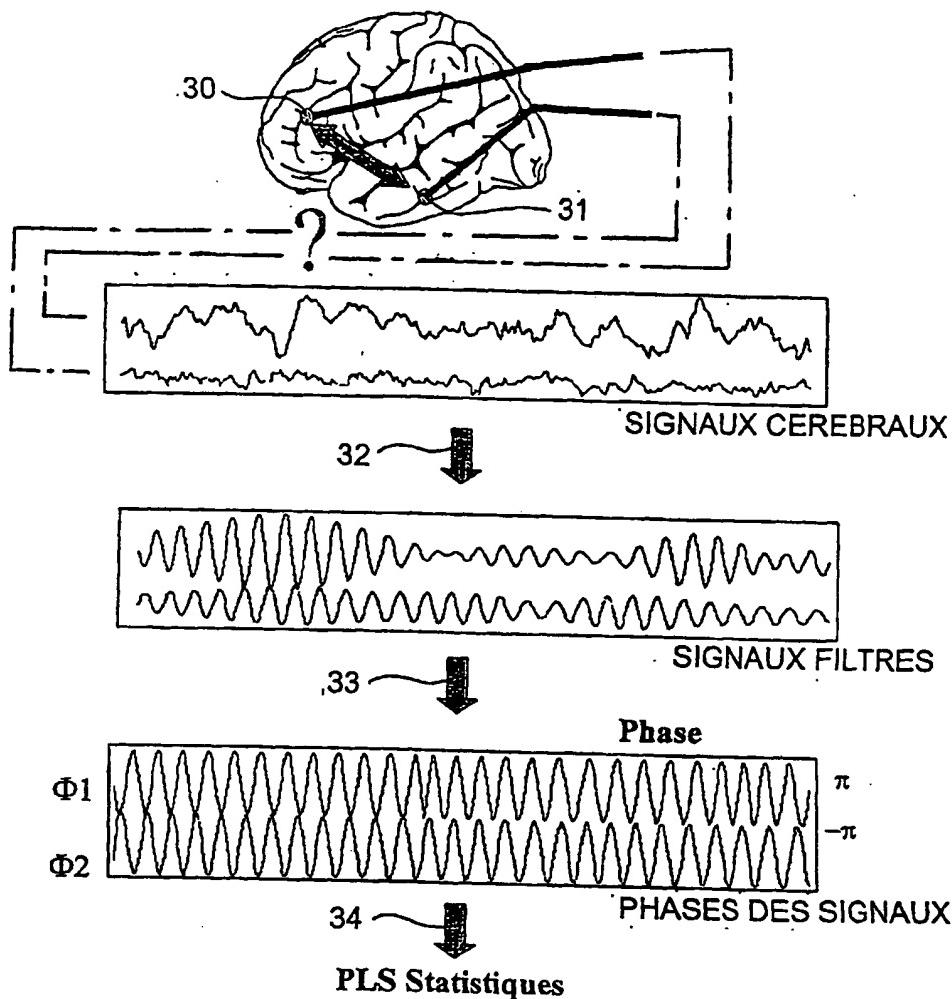


FIG. 3



FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)



- Entropie de $\Delta\Phi$

- niveau de signification:
Pour 95% des « surrogates »

$$0 \leq \gamma(f) \leq 1$$

FIG. 4

- variance circulaire de $\Delta\Phi$

$$VC = \left| \sum_{n=1}^N e^{i\Delta\Phi_n} \right|^2$$

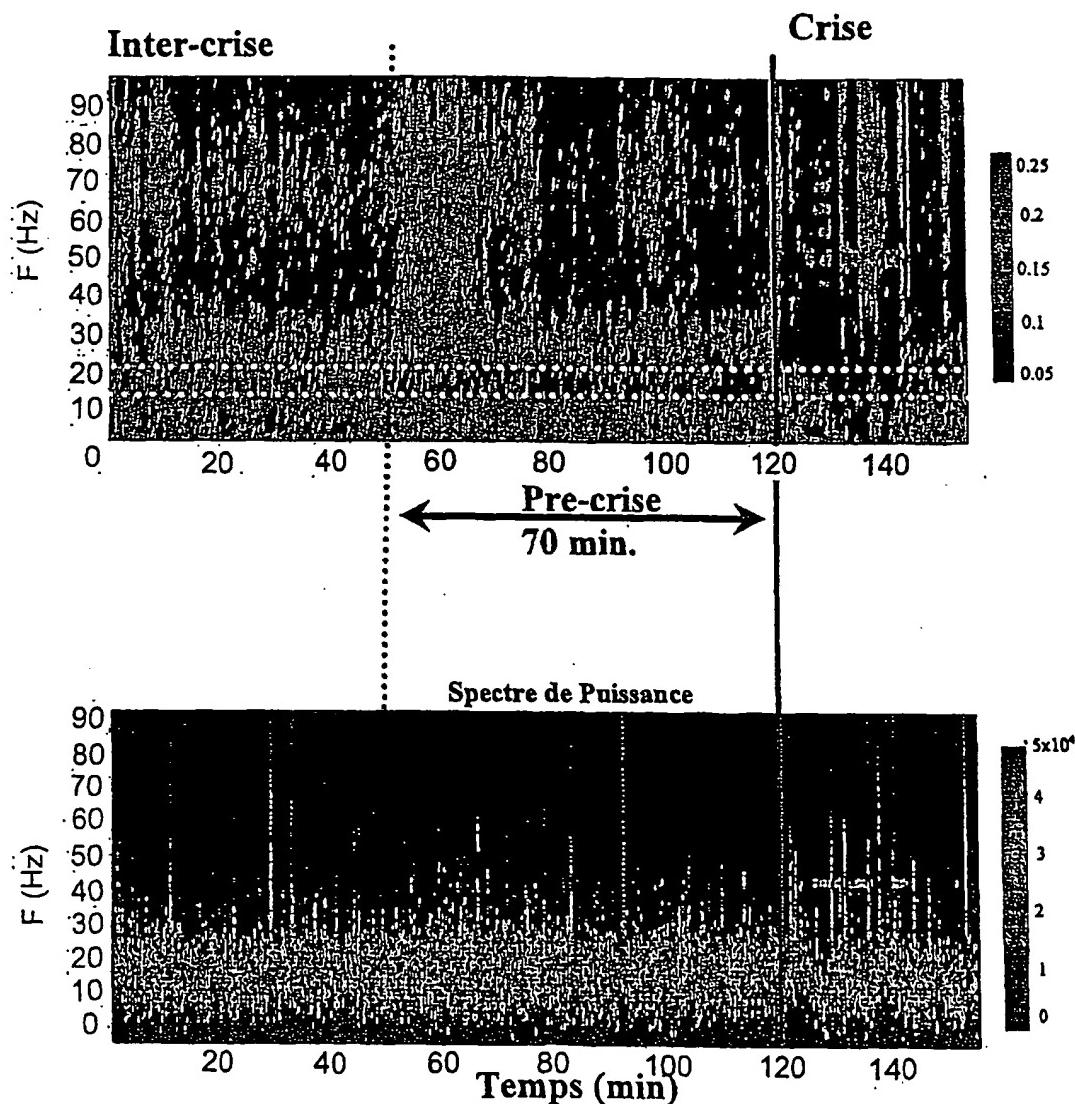


FIG. 5

FEUILLE DE REMplacement (REGLE 26)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)